

هلیکوباکتر پیلوری و سرطان معده

شقایق زره پوش

کارشناس پرستاری، دانشگاه آزاد آستارا

[shaghayegh - zerehpoosh@yahoo.com](mailto:shaghayegh-zerehpoosh@yahoo.com)

چکیده:

هلیکوباکتر پیلوری باکتری گرم منفی و متحرک است. مشکل آلودگی با این باکتری در تمام نقاط جهان گزارش شده است. این باکتری به صورت انتحایی در غشای مخاطی معده کلونیزه می‌شود و در آنجا می‌تواند باعث بروز آلودگی بلند مدتی شود که با التهابات حاد و مزمن معده‌ای- شکمی همراه می‌باشد. این التهابات می‌تواند منجر به زخم‌های گوارشی، التهابات آتروفیک معده و یا سرطان معده گردد. گاستریت مزمنی که توسط این باکتری ایجاد می‌شود قوی‌ترین فاکتور ریسک برای آدنوکارسینوم معده است. سرطان معده دومین سرطان رایج دنیاست. در کشورهای در حال توسعه میزان آلودگی بیشتر در سنین کودکی دیده می‌شود و در هرکشوری آلودگی به این باکتری زیاد باشد، احتمال ایجاد سرطان نیز بیشتر است. هلیکوباکتر پیلوری تلاش می‌کند بر سلول‌های بیماری‌زای Cag تسلط یافته و با ترشح یک سیتو توکسین ویژه سبب شدت یافتن زخم معده شده و ریسک پیشروی سرطان را گسترش دهد. البته برای چگونگی این ارتباط چندین مکانیسم پیشنهاد می‌شود. این مقاله به بررسی نتایج اخیر در مورد چگونگی ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و سرطان می‌پردازد.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، سرطان Cag

مقدمه:

هلیکوباکتر پیلوری میکروارگانیزی است که بیش از نیمی از مردم جهان را مبتلا به عفونت ساخته و به عنوان مهم‌ترین عامل شروع گاستریت، سرطان معده، زخم معده و اثنی عشر در تمام جهان مورد توجه قرار گرفته است. این باکتری دارای تنوع ژنتیکی بوده و رایج‌ترین عفونت باکتریایی مزمن در میان انسانهاست. Marshall و Warren اولین کسانی بودند که *H. Pylori* را کشف و شناسایی نمودند و ارتباط بین حضور این ارگانیزم در مخاط معده انسان و بروز گاستریت را ثابت کردند. در خلال چند سال بعد از انتشار تحقیقات وارن و مارشال گزارش‌های زیادی از تحقیقات در سراسر جهان ارائه شد که تأیید کننده ارتباط نزدیک بین *H. pylori* و گاستریت فعال مزمن و همینطور با زخم معده و دوازدهه بود. هلیکوباکتر پیلوری دارای دو شکل می‌باشد؛ شکل تیپیک آن که قدرت تکثیر دارد و بصورت باسیل خمیده گرم منفی است و دارای چهار تا شش تاژک می‌باشد (شکل شماره 1). اگر زمان انکوباسیون باکتری طولانی گردد باکتری به شکل گرد یا کوکئید در می‌آید. هلیکوباکتر پیلوری باکتری اوره‌آز، کاتالاز و اکسیداز مثبت است و از گلوکز بعنوان تنها منبع

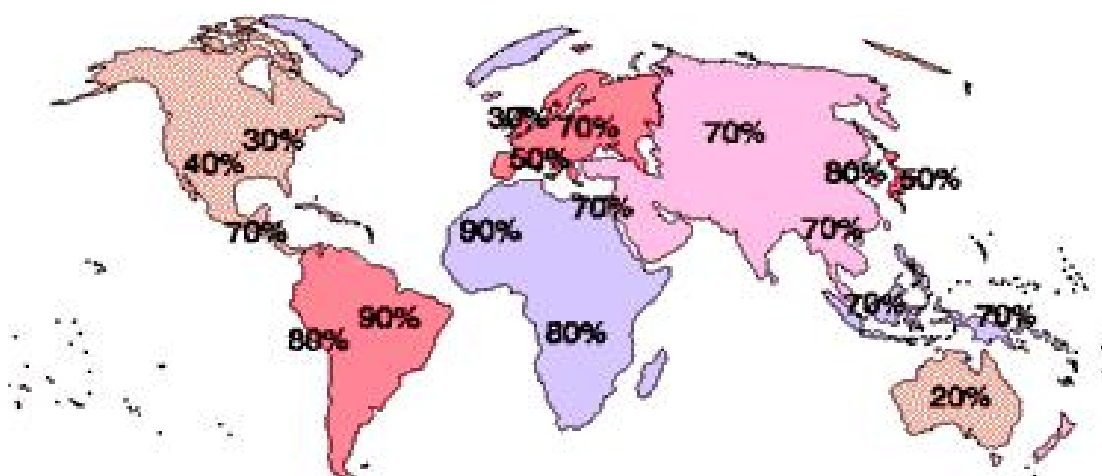
اصلی برای فسفوریلاسیون در سطح سوپسترا استفاده می‌کند. این باکتری همچنین از تجزیهٔ سرین، رنین، آسپاراتات و پرولین انرژی بدست می‌آورد. همچنین این باکتری دارای یک ژنوم حلقوی متشکل از 1667867 جفت باز می‌باشد. 1590 توالی کد کننده در این ژنوم شناخته شده است. وجود نواحی بسیار متغیر در ژن‌هایی که کد کننده ساختار سطحی باکتری می‌باشد به باکتری این امکان را می‌دهد که از واکنش‌های ایمنی میزبان با تغییر در آنتی‌ژن‌های سطحی خود فرار کند (4,3,2,1).



شکل شماره 1: نمایی از هلیکوباکتر پیلوری

اپیدمیولوژی:

عفونت معده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری شایع‌ترین عفونت موجود در دنیا شناخته است. شیوع این عفونت در بعضی از مناطق جغرافیایی بیشتر از مناطق دیگر و در بعضی از نقاط دنیا نزدیک به 100٪ می‌باشد (شکل شماره 2). در مناطقی که اغلب سطح فرهنگ اقتصادی و اجتماعی پایین است و ازدحام جمعیت و شرایط بهداشتی ضعیف و عفونی در آن وجود دارد، عفونت شایع است (5).



شکل شماره 2: تعیین جمعیت‌های آلوده به هلیکوباکتر پیلوری در سراسر جهان با مطالعات اپیدمیولوژیک

هلیکوباکتر پیلوری زنده در مدفوع افراد آلوده وجود دارد و مگس‌های خانگی از مدفوع تغذیه می‌کنند، بنابراین می‌توان فرض کرد که مگس‌ها باکتری را به همراه مدفوع خورده و سپس با دفع باکتری از راه مدفوع باعث آلودگی محیط زندگی انسان می‌شوند. بر اساس مطالعه‌ای که در آمریکا توسط گروبل و همکارانش انجام شد مشخص گردید مگس‌های خانگی می‌توانند حامل هلیکوباکتر پیلوری زنده در لوله گوارش خود باشند. آنها همچنین می‌توانند باکتری زنده را از طریق مدفوع دفع کنند، بنابراین می‌توانند به عنوان یک مخزن و ناقل در انتقال هلیکوباکتر پیلوری نقش داشته باشند. مگس خانگی می‌تواند نقش مهمی در انتقال باکتری در کشورهای در حال توسعه که بهداشت و تسهیلات خانوادگی پائین دارند بازی کند (6).

هلیکوباکتر پیلوری و سرطان:

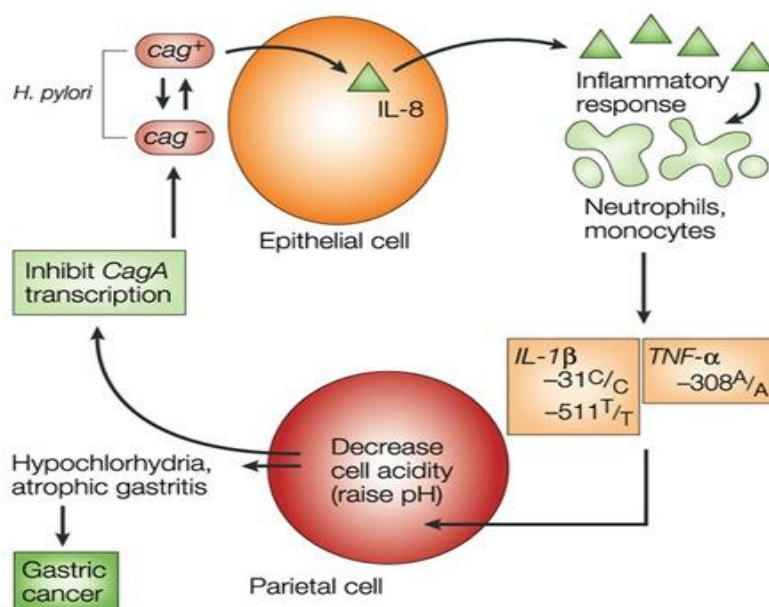
در سال 1995 تقریباً 1 میلیون فرد مبتلا به سرطان معده در جهان شناسایی شدند. دلیل اصلی سرطان معده کاملاً مشخص نیست، اما فاکتورهای غذایی، فاکتورهای محیطی، عوامل باکتریایی و ویروسی می‌توانند در آن دخیل باشند. تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها روی نقش مواد سرطان‌زا مثل پلیمرهای آمینی و ترکیبات نیتروزی در ایجاد سرطان معده مطالعه می‌کنند. گوشت و ماهی سرخ کرده نیز از عوامل خطرناک برای ایجاد سرطان در انسان محسوب می‌شوند. یک فاکتور احتمالی برای ایجاد سرطان معده نمک و غذاهای نمکی است که با توسعه سرطان معده توسط هلیکوباکتر پیلوری در ارتباطند. از عوامل جلوگیری کننده می‌توان به سبزیجات و میوه‌ها اشاره کرد. آدنوکارسینوم گاستریک دومین دلیل مرگ و میر وابسته به سرطان در جهان بوده و تقریباً هر ساله 649000 نفر به دلیل سرطان بدخیم می‌میرند. دو نوع بافت‌شناسی درباره‌ی آدنوکارسینوم گاستریک توصیف شده است؛ سرطان گاستریک نوع انتشاری که از سلول‌های سرطان منفرد منتشر شونده تشکیل می‌شود و ساختارهای غده‌ای نمی‌سازد، در حالی که آدنوکارسینوم نوع روده‌ای از طریق مجموعه مراحل بافت‌شناسی پیشروی می‌کند و با انتقال از غشای مخاطی نرمال به گاستریت سطحی مزمن آغاز می‌شود که بعداً این مرحله به گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده‌ای، و سرانجام به دیسپلازی و آدنوکارسینوم منجر می‌شود. میزان سرطان معده در آقایان تقریباً دو برابر خانم‌ها است. آماری که در سال 2002 منتشر شد، نشان داد که کشورهای عربی نسبت به ترکیه و رژیم اشغالگر قدس میزان پایین‌تری آلودگی دارند (جدول شماره 1) که می‌تواند دلایلی از جمله نوع نژاد و نوع تغذیه در آن نقش داشته باشد. همچنین در همه این کشورها آلودگی مردان نسبت به زنان بیشتر است (7،8،9).

جدول شماره 1: درصد میزان شیوع سرطان معده در برخی از کشورها 2002-1998

کشور	مرد	زن
قبرس	6/8	4/3
عراق	4/5	3/8
اسرائیل	12/5	6/9
اردن	6/6	4
کویت	4/8	3
سوریه	7/2	5/5
ترکیه	12/2	6/4
لبنان	7	4/6

در سال 1994 گروه تحقیقات سرطانی وابسته به سازمان بهداشت جهانی بیان کرد هلیکوباکتر پیلوری سبب ایجاد سرطان در انسان شده و جزء گروه اول عوامل سرطان‌زا طبقه بندی می‌شود. عفونت با ارگانیسم سبب تغییرات در فاکتورهای مهم زیادی می‌شود که منجر به سرطان معده می‌گردد که شامل سطح ویتامین C در شیر معده، واکنش متابولیت‌های اکسیژن و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال است. ژن A مرتبط با سیتوکسین (cag A) که پروتئین Cag A را رمز گذاری می‌کند در یکی از رئوس جزیره بیماری‌زایی cag متمرکز شده و نژادهای با Cag A قدرت بیماری‌زایی بیشتری نسبت به نژادهای بدون Cag A دارند. چندین پژوهش انجام شده نشان داده‌اند که نژادهای هلیکوباکتر پیلوری با CagA، قطعاً با زخم معده (PUD) و کارسینوم مربوط به معده در ارتباط می‌باشند (9). Blaser و همکارانش عنوان کردند هلیکوباکتر پیلوری cag A مثبت ریسک خطر بالایی برای توسعه متاپلازی روده و سرطان معده دارد. همچنین این نژادهای دارای cag A در بیماران مبتلا به زخم گوارشی به وفور یافت می‌شوند (10). Parsonnet و همکارانش در مطالعه دیگر بیان کردند احتمال ابتلا به سرطان معده در افراد آلوده با هلیکوباکتر پیلوری cag A مثبت نسبت به شخص فاقد آلودگی بیشتر است (11). یک جایگاه ژنی مربوط به سرطان معده vac A می‌باشد که توکسین باکتریایی را کد می‌کند. این توکسین در زمان افزوده شدن به سلول‌های اپی‌تلیال در محیط آزمایشگاهی سبب تغییرات درون سلولی چندگانه و ساختاری در سلول می‌شود که برجسته‌ترین و شاخص‌ترین تغییر، شکل‌گیری واکوئل‌های بزرگ درون سلولی می‌باشد. برخلاف جزیره cag، vac A در تمامی نژادهای هلیکوباکتر پیلوری آزمایش شده حضور دارد، با این حال سویه‌ها بطور قابل توجهی در تولید سیتوتوکسین فعال متفاوتند که این امر اساساً به دلیل تغییرات در ساختار ژن vac A می‌باشد. نواحی با بالاترین تغییرات در انتهای vacA 5 (آلل‌های نوع m₁ یا s₂) و در ناحیه میانی vac A (تیپ‌های آلی s₁a، s₁b، s₁c یا s₂) جای گرفته‌اند. نژادهای هلیکوباکتر پیلوری همراه که

اوی آل‌های s_1/m_1 vac A می‌باشند، همراه با ریسک بالای سرطان معده و صدمه به سلول‌های اپی‌تلیال معدی در مقایسه با سویه‌های s_2/m_2 vac A هستند (12، 13، 14). همچنین گزارش شده که vac A از تکثیر و فعالیت T-cell در محیط آزمایشگاهی ممانعت می‌کند، که این امر ممکن است در کلونیزاسیون دراز مدت هلیکوباکتر پیلوری در سلول‌های اپتلیال معده میزبان نقش داشته باشد (15). چندین مکانیسم وجود دارد که بوسیله آنها عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند منجر به سرطان معده شود. فرض شده است که باکتری سبب ایجاد یک فرایند التهابی مزمن در زیر مخاط می‌شود، این فرایند می‌تواند سبب افزایش دگرگونی DNA در سلول‌های مخاطی شود و هم می‌تواند باعث تولید رادیکال‌های آزاد بوسیله سلول‌های التهابی گردد و این رادیکال‌های آزاد می‌توانند باعث وارد شدن آسیب به DNA شوند، بخصوص در فاز تقسیم که DNA حساسیت زیادی دارد آسیب وارد شده می‌تواند با ایجاد جهش در DNA سبب نئوپلازی شود. عفونت با هلیکوباکتر پیلوری همچنین ترشح ویتامین C را در شیره معده بهم می‌ریزد. میزان ویتامین C در شیره معده 5 تا 10 برابر غلظت آن در سرم است. عفونت با باکتری میزان ویتامین C را در معده به اندازه آن در سرم کاهش می‌دهد. احتمالاً ویتامین C بخاطر خاصیت آنتی‌اکسیدانش می‌تواند از ایجاد سرطان معده جلوگیری کند. در نتیجه کاهش ویتامین C در اثر عفونت آسیب به DNA را توسط رادیکال‌های آزاد تسهیل می‌کند. کاهش اسید معده نیز فاکتور مهم در ابتلاء به سرطان معده شناخته می‌شود (16) (شکل شماره 3).



شکل شماره 3: نمایی از عملکرد هلیکوباکتر پیلوری در کاهش اسیدیتة معده و افزایش سرطان

نتیجه گیری:

عفونت معده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری، شایع‌ترین عفونت موجود در دنیا است. البته هنوز در چگونگی نقش این باکتری در ایجاد سرطان معده بحث و تردید وجود دارد، اما چندین مکانیسم اثبات کننده نقش مثبت این باکتری در افزایش سرطان معده شناخته شده است. بسیاری از مطالعات بیان داشته‌اند که این باکتری می‌تواند در کنار سایر عوامل خطرزا از مهم‌ترین عوامل ایجاد سرطان معده شناخته شود و برنامه‌های ریشه کنی این باکتری به کاهش سرطان معده کمک شایانی می‌کند.

References :

1. Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2006;449-490.
2. Karen J. Goodman, PhD, Stephanie L. Joyce, BAsC, BHSc, and Kathleen P. Ismond, MSc. Extragastric Diseases Associated with *Helicobacter pylori* Infection. *Current Gastroenterology Reports* 2006; 8:458-464.
3. Nachmkin, Skirrow MP. *Campylobacter* *Arcobacter* and *Helicobacter*. *Microbial inf* 9th UK 1998;2:1237-1256.
4. Mcgee DJ, coker C , Testerman TL, the *helicobacter pylori flbA* flagellar biosynthesis and regulatory gene is required for motility and virulence and modulates urease of *H.pylori* and *proteus mirabilis*. *J Med microbial* 2002;51(110):958-70.
5. D. Rothenbacher, G. Bode, and H. Brenner. *Helicobacter pylori* Among Sibling.(2000).s. *Lancet*. 355.
6. Stahler FN, Odenbreit S, Haas R, Wilrich J .The novel *Helicobacter pylori* Czn ABC metal refflux pump is required for cadmium, zinc, and nickel resistance ,urease modulation, and gastric colonization.*infect immune* 2006;74(7):3845-52.
7. Chen JS, Campbell TC, Li JY, Peto R. Diet, life-style and mortality in China. A study of the characteristics of 65 Chinese counties. Oxford: Oxford University Press; 1990.
8. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *H pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994;343:243-4.

9. International Agency for Research of Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Infection with *Helicobacter pylori*. Vol 61. Lyon: IARC Scientific Publications; 1994:177-240.
10. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
11. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with *CagA* positive or *CagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40: 297-301.
12. Hirayama T, Wada A, Yahiro K, *Helicobacter pylori* vacuolation cytotoxin Vac A. *Jpn J Infect Dis* 2002;55(1):1-5.
13. Sundrud, M. S., V. J. Torres, D. Unutmaz, and T. L. Cover. Inhibition of primary human T cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 2004;101(2):7727-7732.
14. Willhite DC , Cover TL , Blanke SR , Cellular vacuolation and mitochondrial cytochrome c release are independent outcomes of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin activity that are each dependent on membrane channel formation. *J Biol Chem* 2003;278:48204-48209.
15. Kikuchi S, Crabtree JE , Forman D , Kurosawa M. Association between infections with *Cag A* positive or negative strains of *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer in young adults. *AM J Gastroenterol* 1999;94(12):3455.
16. Gruble P , Hoffman JS , Chong FK , Burestin NA . Vector Potential of House flies (*Musca Domestica*) For *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiology* 1997;35(6):1300 -130.